四种鬼臼毒素类似物对美洲大蠊腹神经索动作电位的作用

高　蓉[1], 狄旭东[1], 刘艳青[1], 余向阳[2], 刘贤进[2], 肖　杭[1]
(1. 南京医科大学教育部现代毒理重点实验室, 南京　210029; 2. 江苏省农业科学院食品质量安全与检测研究所, 南京　210014)

摘要: 为了解鬼臼毒素对昆虫神经系统的影响,采用胞外记录电生理方法观察了4种鬼臼毒素类似物对美洲大蠊 *Periplaneta americana* 中枢神经自发放动作电位的影响。结果显示: 在0.1 mmol/L的浓度下,4种物质对美洲大蠊中枢神经自发放动作电位的作用不同。脱氧鬼臼毒素可完全抑制美洲大蠊中枢神经自发放动作电位的产生,其抑制作用可逆;β-阿朴苦鬼臼毒素对美洲大蠊中枢神经自发放动作电位的作用是先兴奋后抑制;鬼臼毒素对美洲大蠊中枢神经自发放动作电位有抑制作用,其抑制作用不完全;4′-去甲鬼臼毒素对大蠊中枢神经自发放动作电位无影响。结果提示,4种鬼臼毒素类似物对昆虫中枢神经自发放动作电位的影响方式与其结构官能团密切相关。

关键词: 美洲大蠊; 鬼臼毒素; 神经毒素; 神经毒性; 腹神经索; 自发放动作电位
中图分类号: Q965.9　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 0454-6296(2009)02-168-07

Effects of four podophyllotoxin analogues on spontaneous action potentials of the ventral nerve cord of *Periplaneta americana* (Blattaria: Blattidae)

GAO Rong[1], DI Xu-Dong[1], LIU Yan-Qing[1], YU Xiang-Yang[2], LIU Xian-Jin[2], XIAO Hang[1]
(1. Key Laboratory of Ministry of Modern Toxicology of Education, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. Institute of Food Quality Safety and Determination, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210014, China)

Abstract: The effects of four podophyllotoxin analogues on spontaneous action potentials of the ventral nerve cord of *Periplaneta americana* were observed by electrophysiology technique. The results showed that at the concertration of 0.1 mmol/L, the four compounds showed different effects on spontaneous action potentials. Dexoypodophyllotoxin exerted irreversible inhibitory effect. β-apopicropodophyllotoxin first exerted excitation and then showed inhibitory effects. Podophyllotoxin showed inhibitory effect, while 4′-demethylpodophyllotoxin did not. The results suggest that the effects of podophyllotoxin analogues on spontaneous action potentials are different according to their structural varieties.

Key words: *Periplaneta americana*; podophyllotoxin analogues; neurotoxicity; neucrotoxin; ventral nerve cord; spontaneous action potentials

鬼臼毒素是来源于植物的天然产物,主要分布于鬼臼类植物中(余向阳和张兴, 1999;张兴等, 1999;高蓉等, 2000a, 2000b;王继栋等, 2000; Gao *et al.*, 2004)。其衍生物因具抗肿瘤活性而受到关注。近年来发现鬼臼毒素类化合物对多种试虫有活性(田暄等, 2000;高蓉等, 2004;陈宇等, 2005;林琎等, 2005;李广泽等, 2006a, 2006b;刘艳青等, 2006;冯瑞红等, 2007)。对其结构-杀虫活性的关系也取得了进展(李广泽,2005, 2006a; Di *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2008),这表明鬼臼毒素具有作为杀虫剂先导物的可能(张兴等, 2002)。鬼臼毒素类物质的杀虫机理主要从代谢和神经毒性两方面来进行。侯军等(2007)和马志卿等(2007)研究发现脱氧鬼臼毒素对粘虫 *Pseudaletia separate* (Walker)和小菜蛾 *Plutella xylostella* (L.)代谢酶有影响。电生理测试表明,脱氧鬼臼毒素对美洲大蠊 *Periplaneta americana* L. 腿节神经-肌肉接头处的 mEPSP 发放频率有明显的抑制作用(张兴等, 2002)。张守刚等(2007a, 2007b)的研究表明: 脱氧鬼臼毒素对美洲大蠊和菜青虫 *Pieris rapae* (Linnaeus)的 ATPase 有

基金项目: 国家自然科学基金项目(30371169,30671785)
作者简介: 高蓉,女,1973年8月生,陕西长武人,博士,副教授,研究方向为神经毒理学和卫生检验,E-mail: gaorong@njmu.edu.cn
收稿日期 Received: 2008-11-25;接受日期 Accepted: 2009-01-13

作用，而不影响乙酰胆碱酯酶的活性。鬼臼毒素引起成年大鼠神经系统的毒副作用也已有报道（Chang *et al.*，1992）。由此可见，鬼臼毒素类物质还可以作用于昆虫的神经系统。

美洲大蠊中枢神经系统腹神经索动作电位是神经兴奋性的标志，可用于神经毒剂或药物对神经系统毒作用机理的初步研究（Callec and Sattelle，1973；刘安西和陈守同，1990；张友军等，1997）。目前还未见使用该模型对鬼臼毒素类物质神经毒性的研究。本实验采用胞外电生理记录方法研究 4 种结构不同的鬼臼毒素类似物对昆虫中枢神经系统腹神经索自发放动作电位的影响，拟探讨该类化合物引起昆虫中毒的机理，为进一步探讨具不同化学结构特征的鬼臼毒素类似物的生物活性差异，合成具杀虫活性的鬼臼毒素类似物提供依据。

1　材料与方法

1.1　实验昆虫

美洲大蠊 *Periplaneta americana* L.，为室内人工饲养的种群。在光周期为 12L∶12D 的光照培养箱中饲养，以人工配制的鼠料喂养。饲养温度 27 ± 2℃，相对湿度 70%。取体长约 30 mm 的雄性成虫为实验材料。

1.2　供试化合物

河豚毒素（TTX）100 μmol/L（河北省水产研究所）；乙酰胆碱（Ach）1.0 g/L（上海化学试剂公司）。脱氧鬼臼毒素、β-阿朴苦鬼臼、鬼臼毒素和 4′-去甲鬼臼毒素 4 种化合物均由兰州大学有机分析组提供，纯度 >98%，结构式如图 1 所示。均以二甲亚砜（DMSO）为溶剂，配成 10 mmol/L 母液，实验时分别以美洲大蠊生理溶液稀释至 0.1 mmol/L。配制时保持二甲亚砜浓度小于 0.5%。

1.3　神经电生理测定

自发动作电位测定参照 Callec 和 Sattelle（1973）以及刘安西和陈守同（1990）的方法并略作改进。取健康活泼的雄性美洲大蠊成虫，剪掉足翅，虫体背面向上，用解剖针固定于蜡盘上，沿虫体边缘剪开，去掉背板、消化道、气管和脂肪体，于解剖镜下剥离腹神经索，游离至第 6 腹神经节。于第 1 腹神经节处剪断腹神经索，使其前端游离。用两根记录电极挑起腹神经索，并让第 6 腹神经节浸在生理溶液中。解剖过程中要不断更换生理溶液，使腹神经索始终浸泡于新鲜生理溶液中。生理液采用 Ringer 液配方（余向阳等，2000），并略作改进，其中 NaCl 208.6 mmol/L、KCl 3.1 mmol/L、$CaCl_2$ 5.4 mmol/L、$NaHCO_3$ 2.1 mmol/L，用双蒸水配制，调 pH 至 7.0。腹神经索的自发放电活动由引导电极导出，经直流前置放大器（Tektronix ADA100，USA）放大后导入储存示波器（Tektronix 320A，USA），选择典型波形记录于磁盘中。实验中，用加样枪将待测药液直接点滴于试虫的第 6 腹神经节上，每次 10 μL，注意加样时枪头不得触及神经节。观察记录不同时段不同化合物刺激引起的动作电位变化。采用“前加药”和“后加药”的方式，即“前加药”观察药物的抑制性作用，“后加药”观察药物的兴奋性作用（黄晓莉等，2000）。分别选择 TTX 和 ACh 为抑制性和兴奋性作用的对照药物。参照张友军（1997）方法，以发放频率、振幅变化的平均值比较试虫对 4 种鬼臼毒素类似物的反应。各化合物分别在不同的试虫腹神经索上重复实验 5 次。

1.4　数据分析

自发放频率、振幅的变化分别以各样本加药后各时间点的数值除以其与每个标本未加药时前 5 min记录的自发放频率、振幅的平均值的差值的百

图 1　4 种鬼臼类化合物的化学结构式

Fig. 1　Chemical structures of four podophyllotoxin analogues

A：脱氧鬼臼毒素 Deoxypodophyllotoxin；B：β-阿朴苦鬼臼 β-Apopicropodophyllotoxin；C：鬼臼毒素 Podophyllotoxin；D：4′-去甲鬼臼毒素 4′-Demethylpodophyllotoxin.

分数来表示。计算公式如下：

$$V = \frac{a - b}{b} \times 100\ \%$$

式中，V：自发放频率变化或振幅变化；a：各样本加药后时间点的自发放频率或振幅；b：每个样本未加药时前 5 min 记录的自发放频率或振幅平均值。

2 结果与分析

预实验结果初步表明：在 0.1 mmol/L 的浓度下，脱氧鬼臼毒素和鬼臼毒素显示抑制作用；β-阿朴苦鬼臼显示兴奋性作用；4′-去甲鬼臼毒素基本无变化。根据预实验结果选择各化合物的加药方法，即对脱氧鬼臼毒素和鬼臼毒素采用“前加药”方法，对β-阿朴苦鬼臼采用“后加药”方法。

2.1 脱氧鬼臼毒素对美洲大蠊中枢神经系统腹神经索自发放动作电位的影响

待美洲大蠊的自发放动作电位较强时加药，用加样枪将 0.1 mmol/L 的脱氧鬼臼毒素直接点滴于试虫的第 6 腹神经节上，观察到加药后腹神经索自发放活动迅速消失（图 2：A-1），加药后 10 min 内无自发性动作电位出现。加药后 11 min 开始冲洗，自发性动作电位发放频率恢复至 9 次/s，最大振幅达 0.7 mV；2 min 后平均发放频率恢复至 9 次/s，平均发放振幅为 0.5 mV，最大振幅达 0.7 mV（图 2：A-2），振幅范围为 0.4 ~0.7 mV（图 3）。

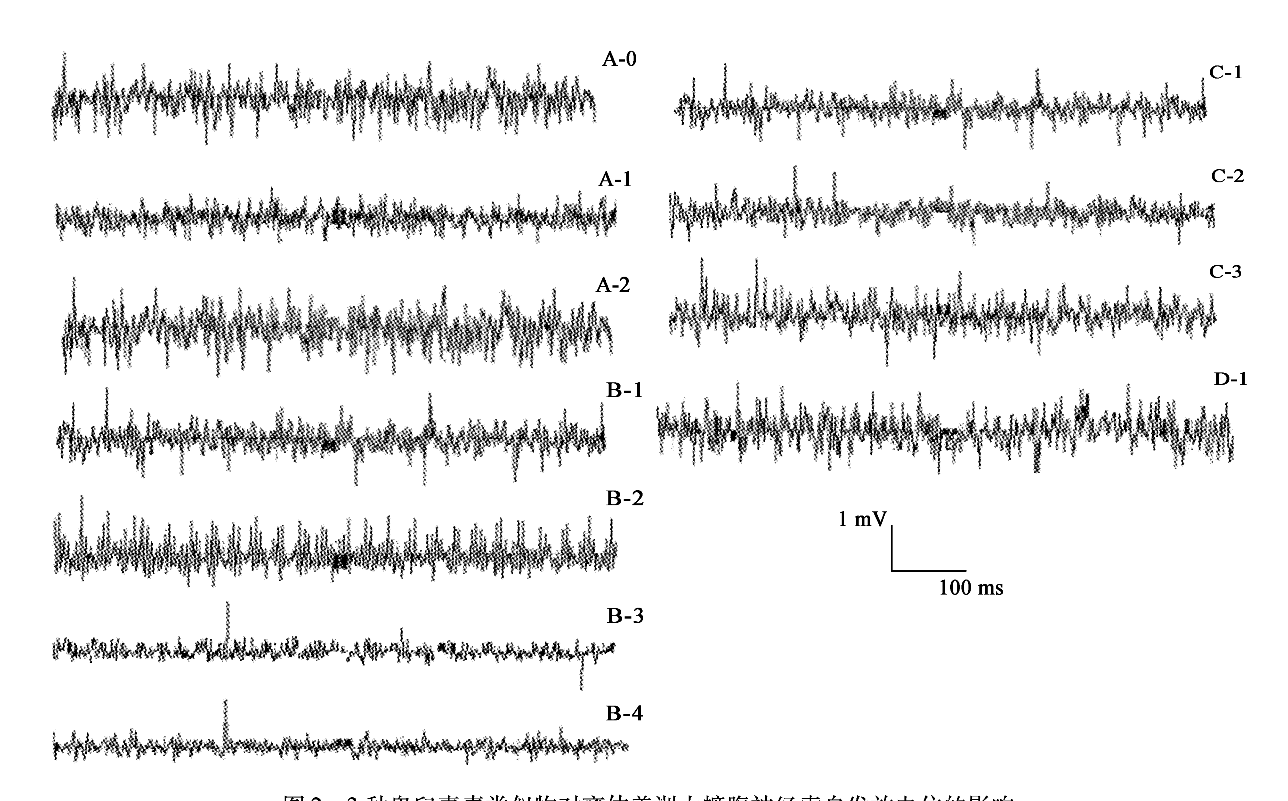


图 2 3 种鬼臼毒素类似物对离体美洲大蠊腹神经索自发放电位的影响

Fig. 2 Effects of three podophyllotoxin analogues on spontaneous action potential in the excised ventral nerve cord of *Periplaneta americana in vitro*

A-0：未加药 Control；A-1：加入脱氧鬼臼毒素后 2 min 记录的自发放活动 Spontaneous action potential after treatment with deoxypodophyllotxin；A-2：冲洗后 Washed with physicological salt solution；B-1：加入 β-阿朴苦鬼臼毒素后 2 min 记录自发放活动 Spontaneous action potential after treatment with β-apopicropodophyllotoxin；B-2：5 min 后 5 min later；B-3：10 min 后 10 min later；B-4：冲洗后 Washed with physiological salt solution；C-1：鬼臼毒素加药后 5 min 自发放活动 Spontaneous action potential after treatment with podophyllotoxin；C-2：10 min 后 10 min later；C-3：冲洗后 Washed with physiological salt solution；D-1：加入 4′-去甲鬼臼毒素后记录自发放活动 Spontaneous action potential after treatment with 4′-demethylpodophyllotoxin.

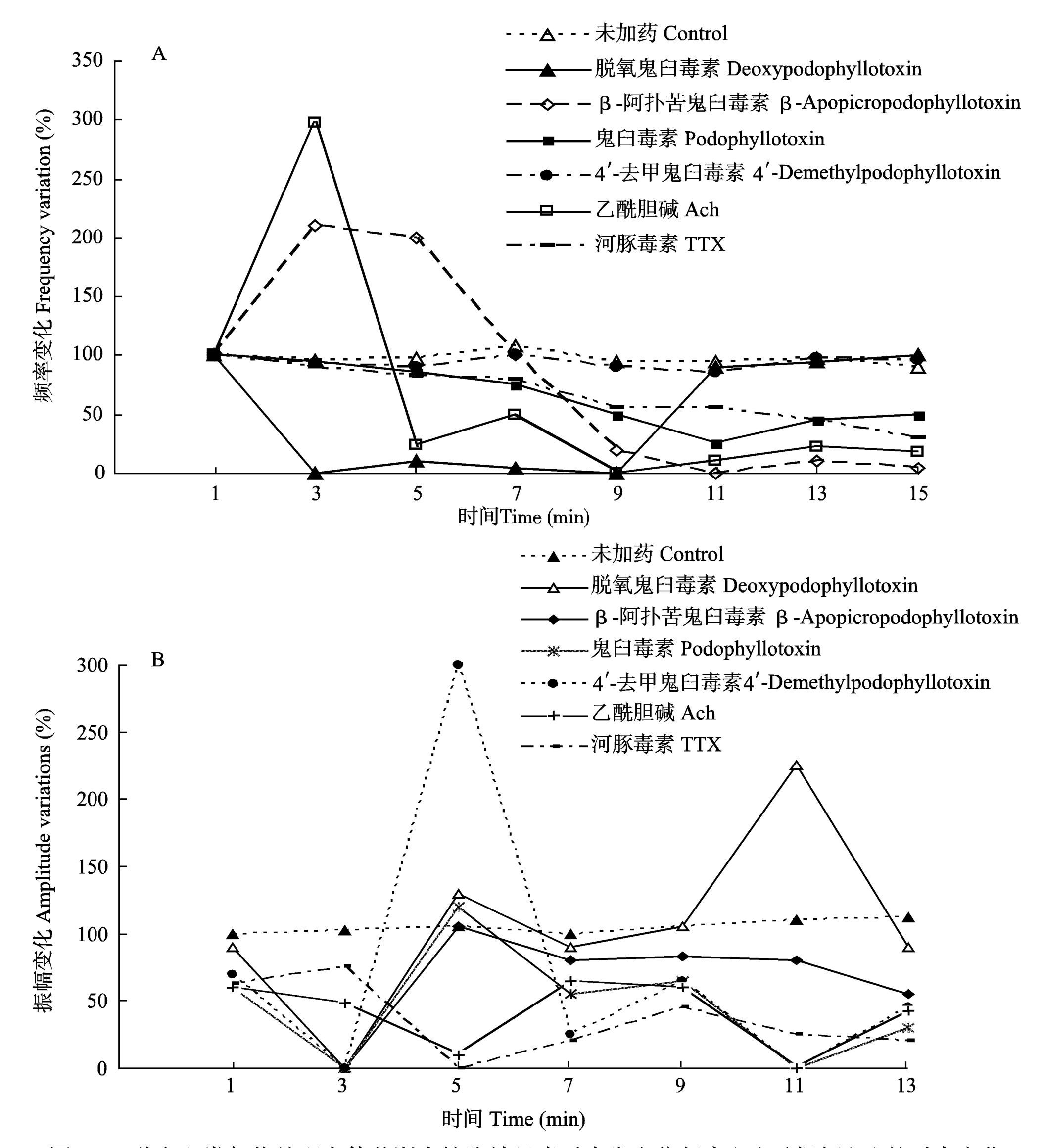


图 3　4 种鬼臼类似物处理离体美洲大蠊腹神经索后自发电位频率(A)及振幅(B)的时序变化

Fig. 3　Time serial changes of the frequency (A) and amplitude (B) of spontaneous action potential after ventral nerve cord of *Periplaneta americana* were treated with four podophyllotoxin analogues *in vitro*

2.2　β-阿朴苦鬼臼对美洲大蠊中枢神经系统腹神经索自发放动作电位的影响

待试虫自发放动作电位在 0.1 mV 左右时，以 0.1 mmol/L的 β-阿朴苦鬼臼加样于第6 腹神经节处，观察到加药后出现自发放活动（图 2：B-1），加药后 2 min平均发放频率达 20 次/s，平均发放振幅为 0.6 mV(图 2：B-2)，最大振幅达 1.0 mV，出现特征性二联和三联的动作电位发放。加药后 5 min 动作电位平均发放频率为 18 次/s，平均发放振幅为 0.6 mV，最大振幅达 0.8 mV。加药至 10 min 时动作电位出现次数明显减少，平均发放频率为 1.5 次/s，但是最大振幅可达 2 mV(图 2：B-3)。在冲洗后不再出现动作电位。频率变化与振幅变化图见图 3。

2.3　鬼臼毒素对美洲大蠊中枢神经系统腹神经索自发放动作电位的影响

采用前加药方法，待试虫自发放动作电位较强时，加入 0.1 mmol/L 的鬼臼毒素于第 6 腹神经节，观察到加药后神经自发放活动减弱。加药后 2 min 平均发放频率为 4 次/s，平均发放振幅为 0.25 mV(图 2：C-1)，最大振幅达 0.7 mV。加药后 5 min 动作电位平均发放频率为 4 次/s，平均发放振幅为0.3 mV，最大振幅达 0.7 mV。加药至 10 min 时动作电位出现次数明显减少，平均发放频率为 2.5 次/s，最大振幅为 0.8 mV(图 2：C-2)。在冲洗后 2 min 平均发放频率为 4 次/s，平均发放振幅为 0.6 mV，最大振幅达 1.5 mV(图 2：C-3)；以后逐渐减少，冲洗后至 10 min

时,平均发放频率为 2 次/s,平均发放振幅为0.5 mV,最大振幅达 0.7 mV。

2.4 4′-去甲鬼臼毒素对美洲大蠊中枢神经系统腹神经索自发放动作电位的作用

分别采用前加药和后加药方法记录 4′-去甲鬼臼毒素对试虫中枢神经自发放动作电位的作用。采用前加药方法,待试虫的自发放动作电位较强时加药,于试虫第 6 腹神经节加入 0.1 mmol/L 的 4′-去甲鬼臼毒素,发现加药 1 ~ 10 min 内神经自发放活动基本无变化,加药后 10 min 内发放频率为 7 ~ 10 次/s,平均发放振幅为 0.5 mV(图 2: D-1),振幅范围为达 0.3 ~0.8 mV。采用后加药方法,待试虫自发放动作电位小于 0.1 mV 作用时,于试虫第 6 腹神经节上加入 0.1 mmol·L^{-1} 的 4′-去甲鬼臼毒素,观察到加药 1 ~ 10 min内试虫中枢神经自发放活动基本无变化,加药后 10 min 内发放频率为 6 ~ 10 次/s,平均发放振幅为 0.5 mV,振幅范围达 0.3 ~ 1.2 mV。

3 讨论

目前广泛使用的杀虫剂多为神经毒剂,不同类型的神经毒性杀虫剂作用于不同的靶标部位,如离子通道、受体和酶系等。美洲大蠊中枢神经第 6 腹神经节是尾须感觉神经元进入中枢神经元的突触连接点,突触传递属胆碱能性质(Hue *et al*., 1976),而且由于突触前末梢不断地自发释放小量的 Ach 使得自发释放突触后电位性质与诱发释放的 EPSP 电位一致(刘安西和陈守同, 1990)。神经电生理法可直接用于杀虫剂神经毒性机制研究,本实验方法是在参考了 Callec 和 Sattelle(1973)以及刘安西和陈守同(1990)的甘露醇间隙法方法基础上改进而来,是研究药物对美洲大蠊末端腹神经节的突触传递作用的快速有效方法。

实验结果表明:脱氧鬼臼毒素、β-阿朴苦鬼臼和鬼臼毒素 3 种化合物对试虫末端腹神经节的突触部位有作用,且影响方式不同,推测这 3 种化合物对昆虫中枢神经系统的作用机制各不相同。脱氧鬼臼毒素对美洲大蠊中枢神经系统表现出加药后自发放动作电位频率和振幅均迅速消失的特点,说明它可能主要作用于突触前膜,阻断神经递质的释放,从而表现为突触部位的传导受阻;洗脱后自发放动作电位频率和振幅又能恢复到接近未加药状态,说明脱氧鬼臼毒素和靶部位结合的亲和力并不强,且不影响第 6 腹神经节突触处胆碱酯酶的活性,这与以往的研究发现脱氧鬼臼毒素不影响昆虫的乙酰胆碱酯酶活性的结果一致(张守刚等,2007a, 2007b)。β-阿朴苦鬼臼能加强美洲大蠊自发放动作电位频率和振幅迅速,说明其对神经传导有兴奋性作用,作用机制可能与通过乙酰胆碱酯酶活性、引起兴奋性递质释放增加、增加了轴突膜上的钠通道开放几率等有相关。实验中自发放位点的突然衰竭可能与递质释放的耗竭或胆碱酯酶的活性恢复有关。鬼臼毒素对第 6 腹神经节突触处自发放动作电位影响表现为缓慢抑制、不完全阻断以及洗脱后部分恢复的特点,说明其对美洲大蠊中枢神经系统第 6 腹神经节突触自发放动作电位的影响可能为对突触前膜的递质释放的抑制,或者是竞争性或非竞争性的结合于突触后膜受体等机制。以往研究表明 4′-去甲鬼臼毒素不具备杀虫活性的(田瑄等, 2000),本实验发现该化合物也不表现出对昆虫更多神经毒性与其结论一致。

4 种化合物虽然都具有鬼臼毒素母体结构,但由于取代基的不同,对美洲大蠊末端腹神经节的突触作用部位不同,且作用效力也不一样。这说明鬼臼毒素类化合物衍生物由于取代基的不同对昆虫的神经毒性作用机制有多种方式。鉴于鬼臼毒素类化合物对昆虫神经毒性机制的多样性,在今后的研究中,将进一步使用酶学、膜片箝等技术对该类化合物的神经毒性作用靶点作进一步的研究。

参 考 文 献 (References)

Callec JJ, Sattelle DB, 1973. A simple technique for monitoring the synaptic actions of pharmacological agents. *J. Exp. Biol*., 59(3): 725 – 738.

Chang LW, Yang CM, Chen CF, Deng, JF, 1992. Experimental podophyllotoxin (bajiaolian) poisoning: I. Effects on the nervous system. *Biomed. Environ. Sci*., 5(4): 283 – 292.

Chen Y, Di XD, Gao R, Tian X, Xiao H, 2005. The bioactivities of three podophyllotoxin analogues against *Spodoptera exigua* Hübner. *Jiangsu Agricultural Sciences*, (1): 55 – 57. [陈宇, 狄旭东, 高蓉, 田瑄, 肖杭, 2005. 三种鬼臼毒素类似物对甜菜夜蛾的生物活性研究. 江苏农业科学, (1): 55 – 57]

Di XD, Liu YQ, Liu YQ, Yu XY, Xiao H, Tian X, Gao R, 2007. Synthesis and insecticidal activities of pyridine ring derivatives of podophyllotoxin. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89: 81 – 87.

Feng RH, Yan HY, Ma ZQ, Li GZ, Zhang X, 2007. Study on 6 insecticidal podophyllotoxin compounds from the berries of *Sabina vulgaris* Ant. *Journal of Northwest A & F University* (*Natural Science Edition*), 35(9): 117 – 122. [冯瑞红, 闫海燕, 马志卿, 李广泽, 张兴, 2007. 砂地柏中 6 种鬼臼毒素类化合物的分离鉴定及其杀虫活性研究. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 35(9): 117 – 122]

Gao R, Di XD, Yang ZD, Cong N, Tian X, Zhao BG, Xiao H, 2004. Bioactivity of podophyllotoxin and its analogues against the 3rd instar larvae of *Clostera anastomosis* L. *Pesticides*, 43(9): 424 – 426. ［高蓉，狄旭东，杨振德，丛宁，田瑄，赵博光，肖杭，2004. 4种鬼臼毒素类似物对分月扇舟蛾的生物活性研究. 农药，43(9): 424 – 426］

Gao R, Gao CF, Tian X, Yu XY, Di XD, Xiao H, Zhang X, 2004. Insecticidal activity of deoxypodophyllotoxin, isolated from *Juniperus sabina* L, and related lignans against larvae of *Pieris rapae* L. *Pest Management Science*, 11: 1 131 – 1 136.

Gao R, Tian X, Zhang X, 2000a. A brief review on podophyllotoxin analogues. *Chinese Journal of Pesticide Science*, 2(1): 1 – 6. ［高蓉，田暄，张兴，余向阳，2000a. 鬼臼毒素类生物活性物质的研究概况. 农药学学报，2(1): 1 – 6］

Gao R, Tian X, Zhang X, 2000b. A study on the relationship between structure and insecticidal activity of podophyllotoxin analogues I. The synthesis of podophyllotoxin analogues and their insecticidal activities. *Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalis*, 28(5): 8 – 13. ［高蓉，田暄，张兴，2000b. 鬼臼毒素类似物结构与杀虫活性关系初探 I. 几种衍生物的合成及杀虫活性测试. 西北农业大学学报，28(5): 8 – 13］

Hou J, Ma ZQ, Feng JT, Zhang X, 2007. Bioactivity of podophyllotoxin against *Plutella xylostella* and its effect on metabolic enzymes. *Acta Entomologica Sinica*, 50(9): 895 – 899. ［侯军，马志卿，冯俊涛，张兴，2007. 鬼臼毒素对小菜蛾的生物活性及对其几种代谢酶系的影响. 昆虫学报，50(9): 895 – 899］

Huang XL, Xiao H, Tang Y, Yu XY, Liu XJ, Ji YH, Wang HL, 2000. Effects of the polypeptide of scorpion venom: BmKⅦ, BmKⅩⅢ on spontaneous active potential of the central nerve of *Periplaneta americana*. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing*, 20(3): 181 – 185. ［黄晓莉，肖杭，汤莹，余向阳，刘贤进，吉永华，王皓蕾，2000. 东亚钳蝎毒素多肽对蜚蠊神经索动作电位的作用. 南京医科大学学报，20(3): 181 – 185］

Hue B, Pelhate M, Callec JJ, Chanelet J, 1976. Synaptic transmission in the sixth ganglion of the cockroach: Action of 4-aminopyridine. *J. Exp. Biol.*, 65(3): 517 – 527.

Li GZ, Feng RH, Chen LB, Feng JT, Tian X, Zhang X, 2006a. Synthesis and antifeedant activity of 4β-halogenated-4-deoxypodophyllotoxin and 4β-amino-4-deoxypodophyllotoxin. *Chinese Journal of Pesticide Science*, 8(1): 87 – 90. ［李广泽，冯瑞红，陈利标，冯俊涛，田瑄，张兴，2006a. 4β-卤代-4-脱氧鬼臼毒素和4β-氨基-4-脱氧鬼臼毒素的合成及其拒食活性. 农药学学报，8(1): 87 – 90］

Li GZ, Ma ZQ, Feng JT, Feng G, Zhang X, 2006b. Effects of extracts from *Sabina vulgaris* Ant., podophyllotoxin and deoxypodophyllotoxin on growth and food utilization of *Mythimna separata* larvae. *Acta Entomologica Sinica*, 49(3): 404 – 409. ［李广泽，马志卿，冯俊涛，冯岗，张兴，2006b. 砂地柏提取物、鬼臼毒素和脱氧鬼臼毒素对粘虫幼虫生长发育和食物利用的影响. 昆虫学报，49(3): 404 – 409］

Li GZ, Tian X, Feng RH, Feng JT, Chen AL, Zhang X, 2005. Synthesis and antifeedant activities of 4-β-O-acylpodophyllotoxin and 4-β-O-alkylpodophyllotoxin. *Chinese Journal of Pesticide Science*, 7(4): 364 – 367. ［李广泽，田瑄，冯瑞红，冯俊涛，陈安良，张兴，2005. 4-β-O-酰基鬼臼毒素和4-β-O-烷基鬼臼毒素的合成及其拒食活性. 农药学学报，7(4): 364 – 367］

Lin J, Ma ZQ, Feng JT, Zhang X, 2005. Bioactivity of podophyllotoxin and deoxypodophyllotoxin against *Mythimna separate. Acta Agriculturae Boreali-occidentalis Sinica*, 14(1): 94 – 97. ［林琎，马志卿，冯俊涛，张兴，2005. 鬼臼毒素和脱氧鬼臼毒素对粘虫生物活性初步研究. 西北农业学报，14(1): 94 – 97］

Liu AX, Chen ST, 1990. Electrophysiological Methods in Insect Experiments. Science Press, Beijing. 22 – 26. ［刘安西，陈守同，1990. 昆虫电生理学实验研究法. 北京：科学出版社. 22 – 26］

Liu YQ, Liu YQ, Xiao H, Gao R, Tian X, 2008. Synthesis and insecticidal activities of novel derivatives of podophyllotoxin: Part XII. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, (91): 116 – 121.

Liu YQ, Zhang SG, Cheng J, Xiao H, Gao R, 2006. Bioactivity of several podophyllotoxin analogues. *Journal of Medical Postgraduates*, 19(3): 205 – 209. ［刘艳青，张守刚，程洁，肖杭，高蓉，2006. 鬼臼毒素类物质生物活性的研究. 医学研究生学报，19(3): 205 – 209］

Ma ZQ, Li GZ, Feng JT, Zhang X, 2007. Effects of deoxypodophyllotoxin on metabolizing enzymes in *Mythimna separata* Walker. *Acta Entomologica Sinica*, 50(2): 186 – 190. ［马志卿，李广泽，冯俊涛，张兴，2007. 脱氧鬼臼毒素对粘虫几种代谢酶系的影响. 昆虫学报，50(2): 186 – 190］

Sattelle DB, McClay AS, Dowson RJ, Callec JJ, 1973. The pharmacology of an insect ganglion: Actions of carbamylcholine and acetylcholine. *J. Exp. Biol.*, 64(1): 13 – 23.

Tian X, Gao R, Zhang X, 2000. Study on the relationship between structure and insecticidal activity of podophyllotoxin analogues Ⅱ. Analysis of structure-activity relationship and prediction of optimal structure. *Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalis*, 28(6): 19 – 24. ［田暄，高蓉，张兴，2000. 鬼臼毒素类似物结构与杀虫活性关系初探Ⅱ，构效关系分析及理想结构推测. 西北农业大学学报，28(6): 19 – 24］

Wang JD, Tian X, Zhang X, 2000. The isolation and identification of podophyllotoxin from *Sabina vulgaris* Ant. *Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalis*, 28(6): 25 – 29. ［王继栋，田暄，张兴，2000. 砂地柏叶中鬼臼毒素的分离与鉴定. 西北农业大学学报，28(6): 25 – 29］

Yu XY, Liu XJ, Xiao H, Wang XR, 2000. Bioactivities and characters of neurotoxicology of joint action of fenvalerate and phoxim. *Jiangsu Journal of Agricultural Sciences*, 16(1): 34 – 36. ［余向阳，刘贤进，肖杭，王心如，2000. 辛硫磷和氰戊菊酯联合杀虫作用及其神经毒理特征. 江苏农业学报，16(1): 34 – 36］

Yu XY, Zhang X, 1999. Research on the insecticidal ingredient from fruit of *Sabina vulgaris* Ant. *Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalis*, 27(3): 11 – 15. ［余向阳，张兴，1999. 砂地柏果实中杀虫活性成分研究. 西北农业大学学报，27(3): 11 – 15］

Zhang X, Feng JT, Chen AL, Ma ZQ, 2002. A brief review on

insecticidal function of Savin Juniper (*Sabina vulgaris*). *Journal of Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry*, (*Natural Science Edition*), 30(4): 130 - 134. [张兴, 冯俊涛, 陈安良, 马志卿, 2002. 砂地柏杀虫作用研究概况. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 30(4): 130 - 134]

Zhang X, Gao R, Tian X, Yu XY, 1999. Structure determination of insecticidal ingredient bioactivity from *Sabina vulgaris* Ant. *Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalis*, 27(4): 16 - 18. [张兴, 高蓉, 田暄, 余向阳, 1999. 砂地柏果实中杀虫活性成分的结构鉴定. 西北农业大学学报, 27(4): 16 - 18]

Zhang YJ, Han XL, Zhang WJ, Luo LE, Zhou PA, 1997. An eletrophysiological study on resistance to pyrethroid insecticide in *Helicoverpa armigera* (Hübner). *Acta Entomologica Sinica*, 40(2): 113 - 121. [张友军, 韩喜莱, 张文吉, 罗林儿, 周培爱, 1997. 棉铃虫对菊酯类杀虫剂抗药性的神经电生理研究. 昆虫学报, 40(2): 113 - 121]

Zhang SG, Hou HM, Gao R, Liu YQ, He B, Di XD, Cheng J, Xiao H, 2007a. Effects of deoxypodophyllotoxin on the activity of AchE and ATPase in the head of 3rd instar larvae of *Pieris rapae* L. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing* (*Natural Science*), 50(3): 248 - 252. [张守刚,刘艳青, 高蓉, 何斌, 赵鸿雁, 狄旭东, 程洁, 田瑄, 肖杭, 2007*a*. 脱氧鬼臼毒素对 3 龄菜青虫头部 *AChE*、*ATPase* 活性的影响. 南京医科大学学报(自然科学版), 27(6): 542 - 545]

Zhang SG, Hou HM, Gao R, Liu YQ, He B, Di XD, Cheng J, Xiao H, 2007*b*. *Toxicity of Podophyllotoxin to* Periplantea americana *and its effect on AChE and ATPase.* Acta Entomologica Sinica, 50(3): 248 - 252. [张守刚, 侯华民, 高蓉, 刘艳青, 何斌, 狄旭东, 程洁, 肖杭, 2007*b*. 脱氧鬼臼毒素对美洲大蠊的毒力及几种酶系的影响. 昆虫学报, 50(3): 248 - 252]

(责任编辑: 赵利辉)